

Année 1956

810

T H E S E

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat.)

—O—

par

CH A I N E T Paulette

Née le 19 Août 1931 à Luceram (A-M)

Présentée et soutenue publiquement le :

—O—

Titre

CAUSES, SYMPTOMES ET PREVENTION
DE L'INTOXICATION HISTAMINIQUE PAR LE THON

—O—

Président

M. le Professeur BOYER

—O—

Ed. A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : CHAINET

Prénom : Paulette

Date de la soutenance :

N° d'ordre :

1

CHAINET, Paulette
Causes, symptômes et prévention de l'intoxication histaminique par le thon.
Paris Dact. In 4° 27P.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

CHAINET, Paulette
Causes, symptômes et prévention de l'intoxication histaminique par le thon.
Paris Dact. In 4° 27P.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

CHAINET, Paulette
Causes, symptômes et prévention de l'intoxication histaminique par le thon.
Paris Dact. In 4° 27P.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

CHAINET, Paulette
Causes, symptômes et prévention de l'intoxication histaminique par le thon.
Paris Dact. In 4° 27P.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

Année 1956

N°

T H E S E
pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat.)

-O-O-

par

C H A I N E T Paulette
Née le 19 Août 1931 à Luceram (A-M)

Présentée et soutenue publiquement le :

-O-

Titre

CAUSES, SYMPTOMES ET PREVENTION
DE L'INTOXICATION HISTAMINIQUE PAR LE THON

-O-

Président

M. le Professeur BOYER

-O-

Ed. A.G.E.M.P.



DOYEN HONORAIRE : M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD (E.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DE BET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MCCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET (membre de l'Institut).

ASSESEUR Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER (C.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie Médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
Cliniques { Hôtel Dieu	BROCQ (P.)
Chirurgicales { Broussais	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
{ Salpêtrière	N...
{ Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEERE (R.)
Cliniques des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques { Hôtel Dieu	N...
Médicales { Bichat	N...
{ Cochin	MOREAU (R.)
{ Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique ...	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques { Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Obstétricales { Baudeloque	N...
{ Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-phatologique des problèmes alimentaires ..	RICHET (C.)
Clinique Psychiatrique infantile	HEUYER

Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique Thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEBELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	CAILLARD (L.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	BERKLEN (F.F.)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie Médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ...	DOGNON (A.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physique médicale	SERONL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	BOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	DELMAS (A.), pr.s.ch., DEBEYRE (J.) OLIVIER (), N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Mlle F.) pr.s.ch., EUSSEY (F.), GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	NEVOT (A.), N...
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.s. ch., N..., N...
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD (H.) pr.s.ch. N..., N...
Hydrologie	N...,
Hygiène	BOYER (J.), pr.s.ch. DEPARIS (M), pr.s.ch.
Maladie infectieuses	N...
Médecine légale et du Travail	DEROBERT (L.), pr.s.ch. , GAULTIER (M.) HADENGUE (A.), N...
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	N...
Obstétrique	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MERCIER (R.), MORIN (P.), RAVINA (J.), N..., N...
Ophthalmologie	DESVIGNES (P.), N...
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.), MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.), N...

Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.), BAUMANN (J.), GOSSET (J.), LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.), OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.), VERNE (J.M.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N..., N....
Pathologie expérimentale	N..., N...
Pathologie médicale	BERNARD (J.), BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.) CONTE (E.), DORANT (A.), LAMOTTE (M.), LAROCHE (Cl.), MILLIEZ (P.), PEQUIGNOT (H.), PERRAULT (H.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (ST) TURIAU (J.), N..., N..., N..., N..., N..., N..., N...
Pédiatrie	JOSEPH (R.), N..., N...
Pharmacologie	CHEYROL (J.), pr.s. ch. LEVY (Mell J), pr. s.ch. BARGETON (D.), pr.s.ch. PARROT (J.), pr.s.ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr.S.ch. COUGEROT (L.)
Physique Médicale	DJOURNO (A.), pr.S.ch. COUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	N...
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	N...
Stomatologie	CHAPUT (l'me A.), CERNEA (P.)
Thérapeutique	N....
Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE et AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.), HUGUIER (J.), LEDGER (L.), PADOVANI (P.), PATEL (J.), ROUX (M.); RUDLER (J.C.), SICARD (A.)
Clinique médicale	BREUET (G.), N..., DECCURT (J.) DREYFUS (Gilbert), FAUVERT (R.), HAGUENAU (M.) pr.s.ch., HAMBURGER (J.), KOURILSKY (R.), MARCHAL (G.), SOULIE (E.)
Clinique Obstétricale	ESCALLE (G.), MAYER (M.), VARANGOT (J.)
Clinique Ophtalmologique	OFFRET (G.), RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	(Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT H. LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 dec. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents, faible témoignage de ma profonde affection.

A ma famille

A Mademoiselle Cecile Grima, Docteur en pharmacie.

A mon amie, Patricia Kardos.

• A Notre Président de Thèse,
Monsieur le Professeur BOYER,

Professeur agrégé d'hygiène à la Faculté de
Médecine,
Inspecteur Général des Services techniques
d'Hygiène de la Préfecture de Police de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur.

• Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse,

En témoignage de notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Médecin Général MOREL

En témoignage de ma gratitude
pour l'intérêt qu'il m'a porté
au cours de mes études.

S O M M A I R E

I) Introduction	2
2) Etude clinique	4
- A propos de 500 cas d'intoxication survenus en septembre 1955	4
- Récapitulation des signes caractéristiques ..	10
3) Causes et mécanisme de l'intoxication	14
- Etude expérimentale	14
- Examens de laboratoire	16
1- Technique, résultats et interpréta- tion du dosage biologique de l'his- tamine	16
2- résultats des examens bactériologi- ques	19
- Origine de l'histamine dans le thon	19
4) Prophylaxie de l'intoxication	23
- Hygiène de la pêche du thon	23
- contrôle de salubrité des poissons	24
- Mesures sanitaires à prendre en cas d'in- toxication	25
5) Conclusions	26

I./ INTRODUCTION

Les intoxications histaminiques par le thon sont peu fréquentes, leur symptomatologie mal connue.

C'est à LEGROUX (1) que l'on doit la création de ce terme lors d'une étude publiée en 1946 qui en relatait deux cas. On ne retrouve avant ce travail princeps, aucune description clinique de tels accidents, dans la bibliographie.

A Batavia, VAN VEEN et LATUASAN (2) ont observé en 1949 des intoxications semblables parmi la population indigène d'Indonésie qui consomme en abondance une variété de thonidés appelés localement "tja-kalang" ; il s'agit en réalité, de la bonite à ventre rayé ou Karsuwonus pelamis.

Cependant, toutes les espèces de thon peuvent être infectantes. C'est ainsi que dans les deux cas d'observations relatées par LEGROUX, il s'agissait de thon blanc ou Germon alalunga pêché sur la côte Atlantique.

Dans la récente publication faite par le Professeur BOYER (3) et qui sert de base à ce travail, l'agent responsable est le thon rouge ou *Thunnus thynnus*, venant de la Méditerranée.

Mais d'autres animaux peuvent provoquer de telles intoxications tels que : tetrodons,
coquillages,
crevettes,
langoustes
ou même d'autres crustacés .

BLAMOUTIER (4) signale également, un cas d'allergie aux moules où l'histamine pourrait être incriminée.

Toutefois, le thon reste la cause la plus fréquente de ces accidents.

Par ailleurs, l'on peut retrouver dans la littérature scientifique tant japonaise qu'américaine, des travaux récents sur le rôle de l'histamine dans les intoxications produites par des poissons avariés.

SIMIDU et HIBIKI (5) étudiant la putréfaction des produits d'origine aquatiques, montrent la variabilité de la production d'histamine selon les espèces.

De même HILLIG (6) limite son étude à la Thonine (*Euthynys alliteratus*).

II./ ETUDE CLINIQUE

L'intoxication alimentaire collective dont nous allons parler a eu lieu l'été dernier, en septembre 1955.

L'enquête faite par le professeur BOYER (3) a montré que quatre tonnes de thon venant d'un petit port méditerranéen mal équipé pour cette pêche étaient arrivées à Paris par camion frigorifique le 31 août dernier.

Ces poissons n'avaient pas paru suspects, lors du contrôle effectué aux Halles. Une tonne de ce lot fut alors achetée par des cantines qui signalèrent aussitôt des accidents survenus chez les consommateurs en sorte que le reste du lot fut saisi.

Il faut toutefois attirer l'attention sur le fait que deux tonnes avaient été vendues en même temps, à des particuliers le 31 août et le premier septembre. Il est donc vraisemblable que de nombreux cas d'intoxication sont passés inaperçus en raison de la méconnaissance de leurs manifestations cliniques qui se différencient de celles des autres toxi-infections alimentaires.

Aussi nous efforcerons-nous d'en décrire les signes caractéristiques .

Cantine n°1 :

Le thon acheté le 31 août, avait été placé dans une chambre frigorifique.

Le lendemain matin, ces poissons furent cuits pochés en dix minutes dans un court bouillon, puis

servis froids avec une vinaigrette.

Les cuisiniers n'avaient rien constaté d'anormal ni dans l'aspect extérieur, ni à la coupe, ni à l'odeur.

Quant aux consommateurs, la plupart ont trouvé le thon excellent ; certains ont signalé que leur portion avait un goût "piquant".

2.500 rations ont été servies. Le nombre total de personnes intoxiquées s'élevé à environ 400, ainsi qu'il ressort de la déclaration faite par le médecin inspecteur du travail.

Les 2/3 des malades arrivèrent à l'infirmerie en présentant tous le même tableau clinique à savoir :

- Des manifestations vaso-motrices :

Le sujet disait éprouver, une demi-heure en moyenne, après l'ingestion de thon, un état de malaise brutal, d'étourdissement, de céphalée vive à prédominance occipitale accompagnée de palpitations, ou même de lipothymies.

Un tel début, selon l'expression du professeur BOYER évoque celui d'une "crise nitritoïde" ; l'élément essentiel du tableau clinique et le signe le plus constant étant la vasodilatation facio-cervicale. L'on pouvait en effet, constater à l'inspection des 2/3 des sujets intoxiqués, une rougeur intense voire même violacée de la face, le malade éprouvant à ce niveau une sensation de chaleur vive ; les conjonctives étaient injectées.

Chez certains, ces phénomènes vaso-moteurs gagnaient les membres supérieurs, le thorax, et exceptionnellement, les membres inférieurs. Dans ces deux dernières localisations, l'érythème peu prurigineux, s'étendait en carte de géographie évoquant une urticaire géante.

On notait en outre, chez presque tous, l'absence d'une tachycardie (pouls à 145 chez l'un d'eux) ; la tension artérielle était abaissée dans certains cas (LEGROUX signale également une hypotension chez trois malades). (1).

Ces troubles inquiétants par leur début brutal ont rétrocedé peu à peu, en quelques heures (une à deux en moyenne) après l'ingestion d'antihistaminiques : deux comprimés de prométhazine ont suffi alors que l'aspirine et l'adrénaline s'étaient avérées inefficaces. Cependant les signes n'ont disparu chez d'autres qu'après une nouvelle prise de deux comprimés, au bout de deux heures.

Des exceptions ont été notées quant au moment d'apparition du début de ces symptômes. Chez certains, peu nombreux à vrai dire, les accidents débutèrent 5 minutes après l'absorption de thon. Ainsi une malade se plaignit-elle d'avoir éprouvé un mal de tête subit accompagné de rougeur, quelques minutes après la première "fourchettée".

A l'opposé, quelques sujets présentèrent un syndrome vaso-moteur tardif, trois heures après.

- Manifestations digestives :

Ce n'est que chez 25% des malades ayant eu une vaso-dilatation faciale, que l'on put retrouver des signes digestifs. Ceux-ci apparurent trois heures environ après le repas infectant, se manifestant :

- . soit par des douleurs abdominales avec diarrhée.
- . soit par des douleurs épigastriques, des nausées et des vomissements.
- . soit enfin par l'association diarrhée et vomissements.

Par ailleurs, une proportion assez importante d'intoxiqués (1/3) présenta des troubles digestifs identiques sans aucune manifestation vaso-motrice concomittente.

Une trentaine de personnes se plaignit encore le lendemain matin soit de diarrhée soit de douleurs épigastriques.

En résumé, sur 2.500 portions de thon servies dans cette cantine parisienne, 400 cas d'intoxication ont été signalés à l'inspection générale des services techniques d'hygiène.

- 70% des sujets n'ont présenté que la forme vaso-motrice typique de cette intoxication.
- chez 25% d'entre eux seulement ont été retrouvés des troubles digestifs d'accompagnement.
- le 30% restant, ne présenta exclusivement que des troubles se limitant à la sphère digestive.

Cantine n°2 :

Le thon livré le 31 août avait été bouilli le jour même, puis conservé dans une chambre frigorifique.

Il fut servi le lendemain au repas de midi, accomodé avec une sauce aux champignons.

Comme dans le cas précédent, les cuisiniers en le préparant, ne remarquèrent aucune anomalie quant à l'aspect et à l'odeur. De même aucun consommateur ne se plaignit d'un goût particulier, en le mangeant.

Sur 400 repas, 40 cas d'intoxications se déclarèrent :

- 35 personnes présentèrent une vasodilatation faciale avec son cortège de malaise brutal, de chaleur intense et de céphalée.

Le début fut également très précoce, 1/4 d'heure à 1/2 heure après le repas.

L'on a pu suivre ici l'évolution spontanée de cette intoxication puisqu'aucun sujet ne reçut d'antihistaminiques à l'exception d'un seul.

Après une période d'alarme du début, les troubles rétrocédèrent en quelques heures (trois ou quatre) ; tous les sujets purent regagner leur domicile par leurs propres moyens.

LEGROUX avait déjà signalé dans sa première observation l'évolution spontanée et brève de ces accidents "disparaissant complètement en un temps allant d'une 1/2 heure à trois heures".

De même avait-il souligné le caractère bénin de cette intoxication "le malade à peine fatigué, retrouve un appétit normal sitôt la crise passée".(1)

- D'autre part : cinq personnes n'éprouvèrent que des manifestations digestives, là aussi d'apparition tardive, sous la forme :

soit de vomissements, soit de diarrhée.

Sur 28 sujets intoxiqués, LEGROUX n'avait relevé aucun cas de diarrhée mais chez 7 d'entre eux un vomissement alimentaire.

En résumé : sur 40 sujets intoxiqués :

80% présentèrent le signe pathognomonique à savoir la vaso-dilatation,

20% n'eurent que des troubles digestifs.

Cantine n°3 :

Le thon fut ici encore préparé d'une façon analogue, arrivé le jeudi 31 août et bouilli le jour même, il fut conservé en chambre froide jusqu'au lendemain puis servi avec une sauce tomate.

Sur 736 parts, 21 cas éclatèrent. :

- Douze personnes eurent uniquement des phénomènes vaso-moteurs précoces. Ces sujets reçurent d'abord deux gouttes de solution d'adrénaline au millième. Devant l'inefficacité de ce traitement, on leur donna alors un comprimé de Prométhazine qui amena une rétrocession rapide des signes.

- neuf personnes n'eurent que des troubles digestifs tardifs. La diarrhée fut jugulée par un traitement symptomatique banal tel que du charbon végétal.

Un seul sujet s'en plaignit encore pendant 3 jours (il s'agissait il est vrai d'un gastrectomisé).

- il convient de remarquer ainsi qu'il ressort de la déclaration faite par le médecin inspecteur du travail, que de nombreux sujets n'eurent qu'une forme fruste caractérisée par une vasodilatation faciale avec des signes fonctionnels atténués : céphalée légère avec sensation de chaleur peu intense. Ces malaises banaux après le repas seraient passés inaperçus si des formes plus intenses n'avaient éclaté en même temps, chez d'autres sujets, ayant consommé le même aliment.

En résumé, il nous faut retenir :

- . la prédominance et la constance de la vasodilatation (60% des cas)
- . l'action spécifique des antihistaminiques.
- . l'existence et la fréquence des formes frustes dont le diagnostic peut être difficile, sans la notion d'intoxication collective.

Cantine n°4 :

Le thon avait été cuit au court bouillon et servi avec une sauce mayonnaise.

De même que précédemment, ce poisson avait semblé en état de fraîcheur apparente. Cependant, certains consommateurs lui trouvèrent un goût "poivré".

Sur 145 plats, 29 intoxications survinrent. L'on a pu observer :

- dans 14 cas, la forme typique évoquant la crise nitritoïde ; chez deux d'entre eux, faisant suite à la vasodilatation une éruption apparut s'étendant progressivement au thorax et aux membres rappelant une urticaire géante ; le prurit était modéré. L'on pouvait noter également un oedème localisé aux paupières et au visage rappelant celui de Quincke. (il ne s'agissait pas de sujets allergiques ; c'était la première fois qu'ils présentaient ce type d'accident).

Cet érythème rétrocéda spontanément en deux ou trois heures.

LEGROUX et ses collaborateurs ont observé chez quatre membres de la même famille "une efflorescence de placards urticariens oedémateux très prurigineux", cette poussée d'urticaire s'effaçant à la fin de l'après-midi. Aussi parle-t-il de "poussée d'urticaire collective" et souligne-t-il le fait que le thon est un poisson de mer qui n'en est pas l'un des aliments classiquement responsable. (1).

- dans 5 cas, l'association d'une vaso-dilatation et de troubles digestifs :
 - . soit immédiats avec vomissements (4 cas)
 - . soit, tardifs avec diarrhée (un cas)
- dans 11 cas, des troubles digestifs isolés :
 - . soit à type de dyspepsie hyposthénique (7 cas) :
nausées - sensation de pesanteur, ballonnement post-prandial.
 - . soit, à type de diarrhée (4 cas).

En résumé : sur 29 sujets intoxiqués, la répartition des cas est identique à celle de la cantine n°1.

Il faut remarquer l'existence peu fréquente, il est vrai, (dans deux cas), d'éruption généralisée avec oedème de Quincke.

Récapitulation :

En résumé, environ 500 intoxications furent observées sur près de 4.000 personnes ayant ingéré du thon.

(voir tableau récapitulatif au verso)

Cantine	Repas servis	Intoxications	Rapport:	Vaso-dilatation	Troubles et V.D.	Troubles digestifs.
			repas servis intoxications			
I	2.500	400	1/6	70%	25%	30%
II	400	40	1/10	80%	0	20%
III	736	21	1/35	60%	0	40%
IV	145	29	1/5	70%	25%	30%
Total	3.771	490	1/8			

Ainsi qu'il ressort de l'étude clinique, on retrouve pour l'ensemble :

- chez 70% des malades, la forme vaso-motrice,
- chez 30% la forme digestive
- et dans une faible proportion de cas, 8% environ, l'association des deux.

Il nous faut également rappeler que cette intoxication a une évolution particulière se caractérisant par :

- 1) son début précoce (une demi-heure en moyenne après l'ingestion) et brutal rappelant une "crise nitritoïde".
- 2) la vaso-dilatation à topographie facio-cervicale, élément le plus constant et pathognomonique.
- 3) l'existence de troubles digestifs tardifs (trois heures après le repas) signe mineur, inconstant et peu fréquent.
- 4) la rareté des manifestations cutanées ainsi que de l'oedème de Quincke.
- 5) par son évolution rapide régressant :
: soit spontanément en quelques heures,

: soit plus rapidement sous l'action des anti-histaminiques.

- 6) par sa bénignité ; ainsi que le souligne le professeur BOYER, une telle intoxication est inoffensive chez les sujets bien portants.

Par contre, elle peut être dangereuse chez les athéromateux, des troubles vaso-moteurs aussi violents devant être évités chez de tels malades.

Une observation de BLAMOUTIER (4) semble pouvoir illustrer ces faits. Cet auteur rapporte qu'une femme de soixante quinze ans a présenté brutalement cinq heures après l'ingestion de moules un syndrome abdominal suraigu, s'accompagnant d'un violent prurit généralisé sans oedèmes ni urticaire, en même temps que d'une thrombose coronarienne.

La prise d'anti-histaminiques fit disparaître en quelques heures les manifestations abdominales et cutanées observées. Mais un électrocardiogramme pratiqué peu après révéla l'existence d'un infarctus du myocarde antéro-latéral. L'auteur pense qu'il s'agit non d'une affection toxique mais d'une "allergie aux moules".

Devant ces faits on pourrait se demander s'il n'est pas logique de rapprocher cet accident d'une intoxication histaminique.

Si l'on étudie maintenant la proportion des sujets atteints par rapport à l'ensemble des consommateurs de thon, l'on peut constater en moyenne qu'une personne sur huit a présenté une intoxication histaminique nette. Encore faut-il souligner la variabilité de ce rapport selon les cas (voir tableau) :

C'est ainsi que l'on retrouve dans les cantines I et IV un pourcentage à peu près identique :

- un consommateur sur six (cantine I)
- un consommateur sur cinq (cantine IV)

Par contre, une proportion beaucoup plus faible peut être notée : un sujet sur 35 pour la cantine n°3.

- un sujet sur dix pour la cantine n°2.

Il nous faut donc conclure que les 7/8 des personnes ayant ingéré du thon sont restées indemnes de toute affection, ou atteintes de formes très frustes ayant passé inaperçues.

Nous trouverons ultérieurement une explication de ces faits à la lumière des examens de laboratoire. C'est ainsi que nous verrons qu'entre deux poissons d'un même lot la quantité d'histamine a été retrouvée différente, les analyses ayant montré la présence d'une quantité normale dans un thon et considérable dans un autre. De plus, dans le même animal le taux d'histamine varie selon l'endroit où le prélèvement a été effectué.

III./ CAUSES ET MECANISME DE L'INTOXICATION

Etude expérimentale

C'est à LEGROUX que revient le mérite d'avoir prouvé par une série d'expériences, que l'histamine était bien la substance responsable des deux cas d'intoxication par le thon frais qu'il décrivit en 1946.

"Un fragment de thon gros comme un pois est broyé dans cinq cc. d'eau physiologique et 1 cc. de cette suspension est injecté par voie musculaire à un cobaye.

Une à deux minutes après l'injection, l'animal d'abord inquiet, s'immobilise, il a quelques secousses musculaires des membres, puis de violentes convulsions et succombe brusquement 5 minutes après l'injection.

Un second cobaye est inoculé dans les mêmes conditions avec une dose moindre, meurt en 7 minutes.

A l'autopsie de ces animaux, on note une congestion importante des muqueuses de l'estomac et de l'intestin grêle.

La même suspension après avoir été mise en ampoules scellées, est portée 20 minutes dans un bain marie à l'ébullition ; après ce chauffage, elle est toujours toxique.

Enfin le liquide de suspension filtré à travers une bougie Chamberland est pathogène". (1)

LEGROUX conclut donc que cette substance est toxique thermostable et filtrable.

Devant ces caractères qu'on ne retrouve chez aucune toxine bactérienne et devant l'analogie des symptômes observés avec ceux du choc histaminique expérimental, il recherche alors un test spécifique permettant

d'une part d'affirmer l'existence de l'histamine et d'autre part de la doser.

" Un cobaye reçoit par voie intra-musculaire 1 cc. de la même suspension de thon broyée ; l'animal meurt en 17 minutes.

Un second cobaye après avoir reçu la même suspension que le précédent, reçoit dans l'autre cuisse 3 cc. de la solution à 1/1000 de néo-antergan, il reste parfaitement bien portant.

Le 2786 R.P. protège donc les cobayes aussi bien contre la substance toxique contenue dans le thon que contre l'action de l'histamine. Etant donnée la spécificité d'action du néo-antergan il s'agissait là plus que vraisemblablement d'histamine". (1)

Cet auteur a donc mis au point une nouvelle méthode destinée à identifier l'histamine présente dans les aliments, lorsque son taux est compris entre 0,5 et 80 mg. par gramme de substance.

Ce test est basé comme nous venons de le voir, sur la sensibilité du cobaye à l'histamine et sur le pouvoir protecteur spécifique du 2786 R.P.

La méthode perd sa signification lorsque la quantité d'histamine est inférieure à 0,5 mg. par gramme d'aliment. (7)

Par ailleurs, un autre procédé basé sur une des actions pharmacologique de l'histamine fut utilisé par cet auteur pour corroborer les résultats précédents.

DALE, LAIDLAW, GUGGUNHEIM et LOFFLER ont montré en effet que l'histamine détermine in vitro, la contraction de l'intestin isolé de cobaye.

UNGAR-PARROT et BOVET (8) ont complété ces recherches en empêchant cette contraction, à l'aide d'un antihistaminique.

LEGROUX retrouva ainsi avec ce test in vitro des résultats concordants à savoir : mise en évidence de l'existence d'histamine dans la chair de thon et d'une quantité considérable de cette substance : 5 g. par kg. (le taux physiologique normal étant environ 20 mg. par kg.)

Dosage biologique de l'histamine :

De même dans la récente intoxication dont nous avons parlé, non seulement on ne retrouva pas de nitrites, mais les dosages biologiques réalisés dans les services de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur ont montré dans certains fragments de thon, la présence d'une quantité énorme de substance histaminique (équivalent en histamine de l'ordre de 2 à 4 g. par kg. de thon) .

Pour ce faire, l'on a utilisé la méthode de l'intestin isolé de cobaye.

Technique :

On prélève sur le cobaye sacrifié par section des carotides, un fragment de la partie terminale de l'intestin grêle (5 cm. environ);

on le plonge dans du Tyrode non glucosé contenant 500 gamma par litre d'atropine, maintenu à la température de 33° et oxygéné continuellement par barbotage d'air.

On détermine la hauteur de contractions témoins avec une solution témoin de dichlorhydrate d'histamine fraîchement préparée.

On lave après chaque addition d'histamine et chaque opération est réalisée dans des conditions bien déterminées : Quand les contractions obtenues sont stabilisées, on alterne les additions d'histamine avec celles d'extraits de thon de manière à déterminer par interpolation l'équivalence en histamine de l'extrait.

A la fin de l'expérience, on s'assure que le 2787 R.P. (25 à 50 gamma par litre) anti-histaminique très spécifique, réduit dans les mêmes proportions les réponses de l'intestin à l'histamine et à l'extrait.

On a utilisé soit une simple suspension de thon dans l'eau physiologique soit un extrait alcoolique, soit dans certains cas, un extrait purifié suivant la méthode de Code (9).

Résultats :

L'on a examiné 9 prélèvements de thon provenant de différentes cantines . Les résultats de l'analyse furent les suivants (3) :

Echantillons	Qté d'histamine/kg	taux normal/kg
n°1	0,028 g.	Normal
N°2 et 3	0,08 - 0,010 g.	x 5
N°4	0,69	x 34,5
N°5,6,7,8,9	1,8 à 4 g:	x 90 à 200

Par ailleurs, trois autres essais ont été réalisés sur un thon congelé provenant du lot saisi : les deux premiers portaient sur des prélèvements faits au niveau de la partie moyenne de l'animal (près de l'intestin et en avant de la deuxième nageoire dorsale) et le troisième sur la région caudale (examen de la nageoire anale).

- pour sa partie moyenne :

l'on a trouvé aussi bien au niveau de la portion rouge périvertébrale que dans la zone périphérique plus pâle, un équivalent d'histamine de 1,6 g. par kilog.

- par contre dans le fragment de poisson prélevé après la nageoire anale :

le taux d'histamine bien qu'encore anormalement élevé (0,25 g./kg) était très nettement inférieur au taux précédent.

Interprétation :

Nous retrouvons aussi bien d'après les résultats de LEGROUX en 1946 que d'après ceux des derniers dosages, une quantité énorme de substance histaminique à savoir 5 g./kg. de chair de thon par LEGROUX,

1,8 à 4 g./kg. dans les échantillons 5, 6 , 7, 8, 9 .

A/ Une concentration aussi élevée est seule capable de déclencher une intoxication chez l'homme.

Il faut en effet, pour que l'histamine d'origine exogène manifeste son action qu'elle passe du contenu intestinal dans la circulation.

Or la muqueuse intestinale est riche en histaminase et ce ferment en détruisant l'histamine, s'oppose à son irruption dans le torrent circulatoire.

Expérimentalement, PARROT, GABE et HERAULT ont montré que la seule manière possible de réaliser une intoxication mortelle du cobaye par voie digestive était d'administrer préalablement une diamine, la putrescine qui inactive in vitro l'histaminase.

Ceci explique que dans certaines intoxications alimentaires, l'histamine exogène intervient parce qu'une autre amine facilite son passage dans la circulation (10).

B/ Dans une certaine mesure nous pouvons également expliquer les faits cliniques observés.

Nous avons en effet constaté qu'un consommateur de thon sur huit avait été intoxiqué ; que cette proportion a varié d'une cantine à l'autre (un sur trente cinq dans un cas, un sur cinq dans un autre) , que cette intoxication avait revêtu une intensité variable selon les sujets.

Ces différences s'expliquent à la lumière des résultats suivants :

- premier échantillon : 0,028 g. d'histamine par kg. soit une quantité normale.
- échantillons n°2 et 3 : 0,08 à 0,10 g. par kg. (taux cinq fois supérieur à la normale) ; une telle concentration est trop faible pour être responsable des manifestations cliniques (l'histamine étant en partie détruite par l'histaminase).

Ceci peut rendre compte d'une part de la proportion élevée de sujets.

indemnes de toute intoxication (7/8)
et d'autre part de l'existence des
formes inapparentes.

- échantillon n°4 : 0,69 g./kg. (taux environ
trente cinq fois supérieur à la normale)

Ce résultat rend compte de l'existence
des formes atténuées.

- échantillon n°5, 6, 7, 8, 9 : 1,80 à 4 g./kg
(taux de 90 à 200 fois trop élevé) .

Ces quantités seules sont capables
d'expliquer les accidents majeurs.

Des trois prélèvements effectués sur le
même animal et montrant un taux variable d'hista-
mine selon l'endroit (partie moyenne 1,6 g./kg.;
région caudale 0,25 g./kg) on peut trouver une
explication au fait que des sujets consommant le
même repas, n'aient pas été atteints au même titre.

Examens bactériologiques :

Certains fragments prélevés ont montré
la présence de très nombreux germes à l'examen direct ;
d'autres, au contraire, étaient beaucoup moins souillés.

On a observé des germes très variés :
aérobies et anaérobies.

La culture a mis en évidence des staphy-
locoques, dorés non pathogènes (Chapman + coagulase -)
des staphylocoques blancs , des cocci et des bacilles
variés , des sarcines citrines et quelques anaérobies.

Origine de l'histamine dans le thon :

La présence d'histamine dans la chair de
thon est connue depuis 1912, époque à laquelle SUZUKI ,
MITRATA et OTSUKI (11) l'ont découverte par l'analyse chi-
mique dans la chair de thunnus .

Depuis lors, l'on a retrouvé ce corps.

dans la plupart des espèces animales au niveau des différents viscères. L'histamine apparaît ainsi comme un constituant chimique normal du protoplasme tissulaire.

Elle a une origine endogène, pouvant se former dans l'intimité même des cellules à partir de l'histidine sous l'influence d'une histidine-decarboxylase.

Mais les quantités ainsi décelées sont minimes de l'ordre en moyenne de 20 mg./kg.

Il nous faut donc trouver une explication possible à la présence dans les échantillons prélevés et responsables des phénomènes toxiques, de quantités aussi anormalement élevées d'histamine (90 à 200 fois plus élevées que le taux normal d'après les dosages).

LEGROUX et ses collaborateurs ont déjà émis à ce sujet plusieurs hypothèses. Ils ont envisagé sans la retenir, la possibilité d'une production accrue d'histamine en rapport avec l'activité génitale de l'animal. En effet, l'époque du frai pour le thon a lieu pendant l'hiver alors que les intoxications histaminiques surviennent l'été (1).

L'action d'un enzyme non microbien transformant l'histidine en histamine est possible. L'on a pu en effet, constater l'existence d'un ferment d'origine abdominale pouvant opérer cette transformation. Mais le thon étant éviscéré dès sa capture, ce mécanisme ne pourrait expliquer la présence d'histamine que dans les parties voisines de la cavité abdominale. Or les dosages ont montré que ces régions n'étaient pas les seules à en contenir de grandes quantités.

Une cytolyse spontanée est également à écarter car la chair de thon ayant provoqué des accidents était restée ferme.

De plus, nous avons vu que les analyses bactériologiques ont montré que certains prélèvements étaient souillés de micro-organisme divers (aérobies, anaérobies).

Tout porte donc à croire que l'histidine abondante dans la chair du thon (2,4%) et surtout

dans le sang, se transforme en histamine par décarboxylation, sous l'influence de la fermentation microbienne.

C'est à cette dernière hypothèse que s'arrête le professeur BOYER en soulignant le fait que ces intoxications ne s'observent que l'été au moment des fortes chaleurs (3).

LEGROUX et ses collaborateurs ont rappelé en effet qu'une telle transformation peut être réalisée sous l'influence d'enzymes élaborés par divers micro-organismes tels B. Aminophilus, B. Coli et par certains anaérobies. Quelques bactéries peuvent même produire de l'histamine dans des milieux synthétiques contenant de l'urée comme unique source d'azote.

En faveur de l'origine microbienne de l'histamine, on peut rapprocher une observation de Van VEEN et LATUASAN (2) qui ont remarqué en Indonésie des cas semblables d'intoxication histaminique, provoquée par un autre thonidé "la Bonite à ventre rayé". Ce poisson est sans danger si on l'ingère cuit aussitôt après la pêche, par contre, s'il est conservé à la température tropicale, il devient toxique, même si aucune altération n'est décelable. Pour le consommer sans risque d'intoxication, il faut qu'il soit séché et salé rapidement.

Ces auteurs ont isolé divers micro-organismes existant dans les échantillons les plus toxiques, parmi lesquels deux souches productrices d'histamine.

En utilisant des conditions expérimentales particulières (excluant l'intervention de l'histaminase) 20% d'histidine sont ainsi convertis en histamine en deux jours, à trente degrés.

En partant de ce résultat et en sachant que la chair de thon desséchée contient 1,75% d'histidine, ils en concluent que 10 grammes de poisson sec peuvent renfermer 35 mg. d'histamine, c'est-à-dire une quantité voisine de celle trouvée par eux, dans des échantillons toxiques.

On voit donc, ainsi que le souligne le Professeur BOYER "tout l'intérêt d'éviter par des mesures d'hygiène préventive la souillure microbienne du thon, responsable de la production d'histamine".(3)

IV./ PROPHYLAXIE

La seule prévention de ces accidents réside dans l'hygiène de la pêche.

La pêche du thon est pratiquée sur des bateaux spéciaux qui vont souvent fort loin, au large des côtes d'Espagne, du Portugal et dans la mer du Nord, à la recherche d'une colonie de "thunnus thynnus";

Ce poisson est très vigoureux et se débat violemment dès sa sortie de l'eau. Il est alors assommé puis saigné. On pratique ensuite l'ablation des viscères en particulier de l'intestin ainsi que celle des branchies. Ces divers organes renferment en effet de nombreux germes pouvant provoquer une altération précoce de la chair.

Ces opérations sont délicates à réaliser : c'est ainsi que pour éviscérer le poisson, le pêcheur doit retirer l'intestin en bloc, par une main introduite par voie buccale. Pour ce faire, les marins plongent l'avant-bras dans le corps de l'animal.

L'on voit donc que l'éviscération ainsi que l'ablation des branchies, de par leur technique même, constituent autant de manipulations septiques pouvant polluer la chair du thon.

De même conçoit-on que des débris intestinaux puissent être laissés en place et constituent également une autre source microbienne possible. Enfin une saignée mal faite ou cincomplète fait encourir un risque d'intoxication en raison de la forte proportion d'histidine se trouvant dans l'hémoglobine (8%).

Des progrès ont été réalisés grâce à l'action de l'office des Pêches, pour améliorer la technique

de ces diverses opérations effectuées à bord du thonnier. Comme il est difficile de les pratiquer très correctement, il est nécessaire "de placer aussitôt les poissons dans les chambres frigorifiques du navire et de prolonger la chaîne du froid jusqu'à la vente au détail" afin d'éviter toute prolifération microbienne.

Le danger provient donc d'un défaut d'hygiène sur le thonnier .

Le professeur BOYER attire l'attention sur le fait que dans de très rares ports de la Méditerranée, quelques bateaux français mal équipés pour la pêche au thon , reviennent avec une cargaison de poissons en réalité pêchée par des marins espagnols et transbordée en pleine mer. Il est alors vraisemblable de penser qu'une telle pratique a dû être à l'origine de l'intoxication de l'été dernier ; car les poissons ainsi transbordés devaient renfermer de nombreux germes, ayant pu produire de l'histamine en grande quantité, la réfrigération ultérieure étant alors inutile (3).

Le contrôle de salubrité des poissons aux Halles est peu efficace (12). De fait, l'on ne peut compter sur des modifications des caractères organoleptiques ou physiques qui sont à la base de leur inspection. Nous avons vu que les thons responsables de l'intoxication avaient une apparence de fraîcheur : leur chair était ferme, de coloration normale ; aucune odeur suspecte n'était perceptible.

Le laboratoire peut apporter des renseignements plus valables . Deux méthodes sont couramment utilisées :

- le dénombrement microbien : à l'examen des masses musculaires, si l'on ne compte pas plus d'un germe pour dix à vingt champs, le poisson est considéré frais, par contre, si l'on trouve cinq bactéries ou plus par champ, le poisson est dit altéré.
- le dosage de l'azote basique volatil total : (somme de l'azote de l'ammoniac et de l'azote des diverses amines) un poisson dont la teneur en A.B.V.T. est inférieure à 25

ou 30 mg.% peut être considéré comme "commerciallement frais".

Mais ces techniques ne sont mises en oeuvre que dans les cas litigieux et dans l'inspection des poissons traités (poissons fumés, conservés).

La recherche d'histamine, la culture ne sont pratiquées que sur des indications spéciales. Or comme dans un même lot la majorité des poissons peut être saine, un examen isolé n'aura aucune valeur d'autant plus que souvent le taux d'histamine ainsi que le nombre de germes varient à l'intérieur du même animal.

La prévention de ces accidents à l'arrivée à la ville s'avère ainsi illusoire.

La seule conduite à tenir lorsqu'un cas d'intoxication survient est donc : d'effectuer la saisie du lot et de le placer dans un appareil frigorifique, en attendant les résultats de l'analyse .

Celle-ci portera sur plusieurs poissons, tous n'étant pas toxiques. Si les résultats sont concluants c'est-à-dire montrent un taux élevé d'histamine, ces thons ne pourront être utilisés par l'industrie de la conserve, l'histamine résistant à la température de stérilisation. La consommation de tout le lot sera alors interdite.

Soulignons que le consommateur ne peut compter sur aucun des critères valables de salubrité. Comme nous l'avons vu en effet, la chair de thon a un aspect normal, aucune odeur particulière ne s'en dégage : aucun goût anormal n'est retrouvé en le mangeant.

De même quelle que soit la durée de la cuisson et le mode de préparation des aliments il ne sera pas mis pour autant à l'abri d'une intoxication éventuelle, l'histamine résistant à la chaleur.

On ne saurait trop insister pour finir sur l'utilité des mesures d'hygiène à prendre lors de la pêche du thon. Elles constituent en effet la seule prévention efficace de ces accidents.

C O N C L U S I O N S

Des 500 cas d'intoxication observés, nous pouvons en déduire :

AU POINT DE VUE CLINIQUE :

que l'intoxication histaminique se différencie des autres ~~toxi~~-infections alimentaires à staphylocoque et à salmonella :

- par son début précoce : une demi-heure en moyenne après l'ingestion de thon,
- par sa symptomatologie rappelant la crise nitritoïde dans les 2/3 des cas, avec surtout comme élément quasi constant la vaso-dilatation à topographie facio-cervicale.
- par la fréquence des formes frustes
- et enfin la sédation rapide en quelques heures des symptômes.

AU POINT DE VUE ETIOLOGIQUE :

Retenons l'importance, au cours de la pêche du thon des manipulations septiques :

- l'éviscération et l'ablation des branchies,
- la saignée mal faite ou incomplète,
- l'action adjuvante de la chaleur (ces intoxications ne s'observent que l'été) qui favorise la pullulation microbienne et partant la

fermentation responsable de la production d'histamine.

De ces faits, découle l'intérêt d'une part de la prophylaxie, et d'autre part, du traitement .

- L'HYGIENE de la pêche constitue en effet la seule prévention de ces accidents , l'animal aussitôt éviscéré doit être placé dans les appareils frigorifiques du navire et la chaîne du froid doit se continuer jusqu'à la vente au détail pour éviter toute prolifération microbienne.

Retenons que l'apparence normale de la chair du thon, l'absence d'odeur et de mauvais goût ne sont pas des critères suffisants de salubrité ; la cuisson ne met pas , non plus, le consommateur à l'abri des accidents , l'histamine résistant à la chaleur.

- ..- LA THERAPEUTIQUE la seule valable, pour juguler l'action de l'histamine consistera à donner des anti-histaminiques : dans la plupart des cas observés, deux comprimés de Prométhazine ont suffi pour faire rétrocéder les troubles.

VU, le Président de Thèse : VU, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

Professeur BOYER

Professeur L. BINET

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- 1) R. LEGROUX-S.C. LEVADITI-G. BOUDIN et D. BOVET
Intoxications histaminiques collectives, consécutives à l'ingestion de thon frais.
Presse Médicale n° 39 - 24 Août 1946 - p. 545
- 2) A.C. VAN VEEN et H.E. LATUASAN
Eish poisoning caused by histamine in Indonesia
Documenta Neerlandica et Indonesica de morbis tropicis.
Volume 2 - n° 1 - p. 18 - mars 1950
- 3) J. BOYER et M. TISSIER
Intoxication histaminique collective par le thon
Presse médicale - 30 mai 1956
- 4) P. BLAMOUTIER
Allergie aux moules, syndrome abdominal suraigu et infarctus du myocarde.
Presse Médicale n° 31 - avril 1955 - p. 652
- 5) SIMIDU et HIBIKI
Etude de la putréfaction des produits d'origine aquatique
XIII et XIV comparaison de la putréfaction des différentes sortes de poissons.
Bull. Sup. Soc. Fish. (1954) -20 - n°4 - p.248 - 301
Fig. Tabl. Res. Angl.
- 6) (E) HILLIG
Individual volatil acids i succinic acid and histamine as indices of decomposition in Atlantic "Little Tuna" (*Euthynnus alleteratus*).
J. Ass. Off. Agric. chemists U.S.A. (1954) 37 - n°4 - 927
31 - Tabl. bibl.
- 7) R. LEGROUX - S.C. LEVADITI - BOVET
Méthode de mise en évidence de l'histamine dans les aliments causes d'intoxications collectives à l'aide de l'inoculation au cobaye.
C.R. Soc. Biol. Tome CXL -n° 21 -22 nov. 1946
- 8) UNGAR - PARROT et BOVET
C.R. Soc. Biol. 1937 - 124 - p. 445

- 9) (CE) Code J. Physiol. 89 - 1937 - p. 259
- 10) PELLERAT
Revue de pathol. comparée et hygiène générale - octobre 1948
p. 510
- 11) SUZUKI - NITRATA - OTSUKI
Chemischer centralblatt - 1913 - 1 - p. 1042
- 12) BLANCHARD - PANTALEON - PRUDHOMME
Contrôle de salubrité des poissons dans le département de
la Seine.
Bull. Acad. Vet. - Tome XXIV - N°2 - février 1951.
-

